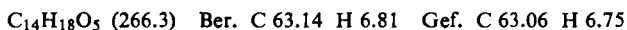


Verbindung, die sich im Dünnschichtchromatogramm einheitlich verhielt, R_F -Wert in Diisopropyläther 0.35. Aus Benzol/Petroläther umkristallisiert, schmolz sie bei 92–95°.



Die Verbindung gibt kein Dinitrophenylhydrazon, nach ZEREWITINOFF konnte kein aktiver Wasserstoff ermittelt werden. Ebenso ließ sich keine Drehung der Polarisationsebene feststellen. Im UV fanden sich Banden bei 231 (3.65) und 304 $m\mu$ (3.81), im IR starke Banden bei 1588, 1640, 1700, 1710 und 1720/cm.

NEWAND BHAWANDAS MULCHANDANI und NARSINH MULJIBHAI SHAH

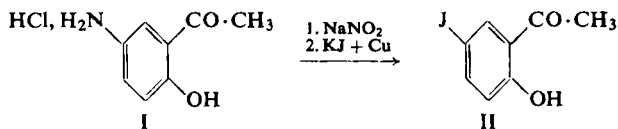
Synthese von 5'-Jod-2'-hydroxy-chalkonen und 6-Jod-flavanonen, -flavonen und -flavonolen

Aus dem Department of Chemistry, St. Xavier's College, Ahmedabad-9 (Indien)
(Eingegangen am 8. April 1960)

5-Jod-2-hydroxy-acetophenon ergibt, mit verschiedenen aromatischen Aldehyden
in Gegenwart von Alkali kondensiert, 5'-Jod-2'-hydroxy-chalkone, welche in
6-Jod-flavanone, -flavone und -flavonole übergeführt werden.

In der Literatur sind hauptsächlich chlor- und bromsubstituierte Chalkone beschrieben¹⁻⁴). Jodchalkone und entsprechende Flavanone, Flavone sowie Flavonole fanden bisher wenig Beachtung, vermutlich wegen der bei der Synthese jodsubstituierter *o*-Hydroxy-acetophenone auftretenden Schwierigkeiten. Wir unternahmen die vorliegende Untersuchung zur Synthese von Jodchalkonen und entsprechenden Flavonabkömmlingen mit dem Ziel, durch Reduktion von Dihydroflavonolen mit nachfolgender Entfernung des Jods zu Dimeren zu gelangen, deren Synthese von uns geplant ist.

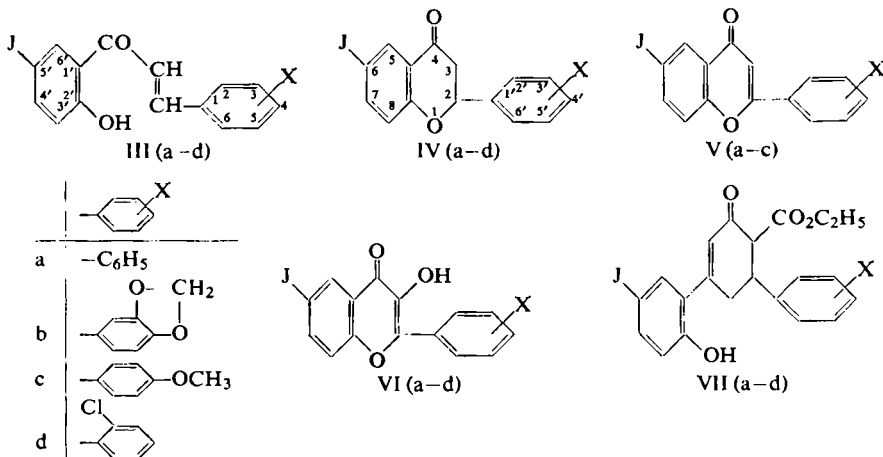
Versuche, das für diesen Zweck benötigte 5-Jod-2-hydroxy-acetophenon (II) durch Friessche Verschiebung von *p*-Jod-phenylacetat bzw. durch Friedel-Crafts-Acylierung von *p*-Jod-phenol zu bereiten, blieben erfolglos.



Die Synthese von II gelang jedoch durch Behandlung von diazotiertem 5-Amino-2-hydroxy-acetophenon (entspr. I) mit Kaliumjodid in Gegenwart von Kupfer.

- ¹⁾ E. SCHRAUFSTÄTTER und S. DEUTSCH, Chem. Ber. **81**, 489 [1948].
- ²⁾ F. C. CHEN und C. H. YANG, J. Taiwan Pharm. Assoc. **3**, 39 [1951]; zit. nach C. A. **49**, 2432 [1955].
- ³⁾ B. C. JHA und G. C. AMIN, Tetrahedron **2**, 241 [1958].
- ⁴⁾ N. M. SHAH und S. R. PARIKH, J. Indian chem. Soc. **36**, 726 [1959].

II ließ sich in Gegenwart von Alkali mit einer Reihe aromatischer Aldehyde zu den Chalkonen III, a–d, kondensieren, welche auf bekannten Wegen die Flavanone IV, a–d, kondensieren, welche auf bekannten Wegen die Flavanone V, a–c, und die Flavonole VI, a–d, lieferten.



Interessanterweise wurde der Jodsubstituent bei allen genannten Reaktionen nicht angegriffen. Die Ausbeuten an III waren befriedigend, wenn man die Umsetzungen im Lauf von 24 Stdn. zu Ende führte, bei III d genügte bereits 6 Stdn. Als Kondensationsmittel diente 40-proz. Kalilauge; höhere Alkalikonzentration verminderte die Ausbeute, während niedrigere Konzentration bei sehr geringer Chalkonausbeute viel Ausgangsmaterial unumgesetzt ließ. Alle Chalkone geben eine charakteristische rote Farbreaktion mit konz. Schwefelsäure sowie eine braune mit Eisen(III)-chlorid und sind alkalilöslich.

Die Chalkone wurden mittels äthanolischer Salzsäure zu den Flavanonen IV cyclisiert; Selendioxyd in Amylalkohol oxydierte die Chalkone zu den Flavanonen V (VENKATARAMAN-Oxydation), und alkalisches Wasserstoffperoxyd führte sie in die Flavonole VI über (ALGAR-FLYNN-Oxydation). Ferner behandelten wir die Flavanone IV mit Butylnitrit und wandelten die Nitroso-Zwischenprodukte ohne Isolierung mittels Salzsäure in die Flavonole VI um, die identisch mit den aus den Chalkonen direkt gewonnenen Präparaten waren.

Schließlich ergaben die Chalkone durch Kondensation mit Acetessigester in Gegenwart von Natrium die Δ^3 -Cyclohexenon-(2)-carbonsäure-(1)-ester VII.

Nach Abschluß unserer Arbeiten wurde uns das Referat einer Arbeit von F. C. CHEN und C. T. CHANG⁵⁾ bekannt, in welcher die chinesischen Autoren 6-Jod-4'-methoxy-flavonol (VIc) beschrieben hatten; sie geben allerdings einen niedrigeren Schmelzpunkt an.

⁵⁾ J. Chinese chem. Soc., Ser. II, 1, 156 [1954]; zit. nach C. A. 49, 13932 [1955].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE ⁶⁾

5-Amino-2-hydroxy-acetophenon-hydrochlorid (I), aus *5-Acetamino-2-hydroxy-acetophenon*⁷⁾ mit Salzsäure gewonnen, schied sich als silberglänzende Masse ab. Farblose, glänzende Plättchen (aus Äthanol). Schmp. der freien Base 118° (Lit.⁸⁾: 118°).

5-Jod-2-hydroxy-acetophenon (II): Die mit 2 ccm konz. Schwefelsäure versetzte Lösung von 2 g *I* in 15 ccm Wasser/15 g Eis rührte man 15–20 Min. im Eisbad. Als die Temperatur auf < 0° gesunken war, gab man tropfenweise eine eiskalte Lösung von 2.16 g *Natriumnitrit* in 8 ccm Wasser zu, rührte das Diazotierungsgemisch noch weitere 20 Min. und fügte noch 1 ccm konz. Schwefelsäure zu. Nun ließ man die violett gewordene Lösung einer eiskalten Lösung von 6.0 g *Kaliumjodid* in 10 ccm Wasser zutropfen, wobei die Farbe nach Orange umschlug und die Abscheidung einer schwarzen, öligen Masse einsetzte. Hierzu wurden allmählich unter Rühren 0.5 g Kupferpulver gegeben. Sodann wurde auf dem Wasserbad auf 70–80° erhitzt, bis die Stickstoffentwicklung aufhörte. Ein schweres, schwarzes Öl schied sich ab und erstarrte über Nacht. Man löste es in Chloroform, wusch die Lösung 3 mal mit verd. Natriumthiosulfatlösung und schließlich mit Wasser und beließ sie bei Raumtemperatur, wobei sich eine zähe, schwarze Masse ausschied. Diese wurde wiederholt mit Petroläther ausgezogen, sodann filtrierte man die vereinigten Extrakte und ließ das gelbliche Filtrat bei Raumtemperatur stehen, wobei sich ein Öl abschied. Von diesem wurde die klare, überstehende Lösung wiederholt dekantiert, bis feine gelbe Platten vom Schmp. 90° erhalten wurden. Weitere Mengen davon wurden durch Behandeln des öligen Rückstandes mit Petroläther wie oben gewonnen. C₈H₇JO₂ (262.1) Ber. J 48.42 Gef. J 48.20

5'-Jod-2'-hydroxy-3,4-methylenedioxy-chalkon (IIIb): Der Lösung von 1.3 g *II* und 0.75 g *Piperonal* in 15 ccm Äthanol setzte man allmählich 20 ccm 40-proz. Kalilauge zu und beließ das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur. Nun verdünnte man mit Eiswasser, säuerte mit kalter Salzsäure an und behandelte die resultierende gelbe Masse mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung, sodann mit Wasser. Der Rückstand lieferte, aus Äthanol umkristallisiert, 0.4 g gelbe Körnchen vom Schmp. 155°.

C₁₆H₁₁JO₄ (394.2) Ber. J 32.19 Gef. J 31.86

6-Jod-3',4'-methylenedioxy-flavanon (IVb): Zur Lösung von 0.2 g *IIIb* in 20 ccm heißem Äthanol gab man langsam 20 ccm 10-proz. Salzsäure, bis eine bleibende, schwache Trübung auftrat, die mit weiterem Äthanol (30 ccm) wieder verschwand. Die klare Lösung erhitzte man auf dem Wasserbad 36 Stdn. unter Rückfluß, filtrierte sodann von Ungelöstem und verdampfte das Äthanol, wobei sich gelbe Körnchen abschieden. Sie wurden gesammelt, mit 5-proz. Natronlauge und mit Wasser gewaschen. Gelbliche Körnchen (aus Äthanol/Eisessig) vom Schmp. 144°.

C₁₆H₁₁JO₄ (394.2) Ber. J 32.19 Gef. J 31.91

6-Jod-3',4'-methylenedioxy-flavon (Vb): Eine Mischung von 0.3 g *IIIb*, 30 ccm Isoamylalkohol und 0.3 g Selendioxyd wurde auf einem Ölbad von 145–150° 18 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das abgeschiedene Selen wurde abfiltriert und der überschüss. Alkohol mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte aus Äthanol in gelben Körnchen vom Schmp. 220° (Zers.).

C₁₆H₉JO₄ (392.1) Ber. J 32.38 Gef. J 32.58

Vb gab blaue Fluoreszenz mit konz. Schwefelsäure.

⁶⁾ Einige der Versuche wurden in den Chemischen Laboratorien des M. R. Science Instituts, Gujarat College, Ahmedabad-6 (Indien), ausgeführt.

⁷⁾ Dargestellt nach M. JULIA und M. BAILLARGE, Bull. Soc. chim. France 1952, 693; C. A. 47, 3815 [1953].

⁸⁾ A. A. RAVAL und N. M. SHAH, J. org. Chemistry 21, 1408 [1956].

6-Jod-3'.4'-methylenedioxy-flavonol (VIb)

a) Aus *5'-Jod-2'-hydroxy-3.4-methylenedioxy-chalkon (IIIb)*: Zur eiskalten Lösung von 0.3 g *IIIb* in 25 ccm Äthanol und 30 ccm 5-proz. Natronlauge gab man 6 ccm 30-proz. Wasserstoffperoxyd, beließ die Mischung 5–6 Stdn. im Eisbad und sodann über Nacht bei Raumtemperatur. Die durch Verdünnen mit eiskaltem, angesäuertem Wasser bis zur sauren Reaktion ausgeschiedene feste Masse wurde filtriert und getrocknet. Blaßgelbe Körnchen (aus Äthanol) vom Schmp. 234° (Zers.).

$C_{16}H_9JO_5$ (408.1) Ber. J 31.10 Gef. J 31.00

VIb ist in Natronlauge mit gelber Farbe löslich und gibt mit Äthanol. Eisen(III)-chlorid-lösung eine hellbraune Farbreaktion. In Äthanol und in konz. Schwefelsäure zeigt die Substanz grüne Fluoreszenz.

b) Aus *6-Jod-3'.4'-methylenedioxy-flavonol (IVb)*: 0.2 g *IVb*, gelöst in 25 ccm Äthanol, wurden allmählich mit 8 ccm *Butylnitrit* behandelt, sodann in 5 Portionen mit insgesamt 10 ccm konz. Salzsäure versetzt. Nun erhitze man das Reaktionsgemisch etwa 4 Stdn. auf dem Wasserbad und beließ es über Nacht bei Raumtemperatur, wobei sich eine kristalline Substanz abschied. Dreimal aus Äthanol umkristallisiert, ergab sie blaßgelbe Körnchen vom Schmp. 234° (Zers.), identisch mit den nach a) durch ALGAR-FLYNN-Oxydation gewonnenen.

4-[5-Jod-2-hydroxy-phenyl]-6-[3.4-methylenedioxy-phenyl]-A³-cyclohexenon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (VIIb): Zur Lösung von 0.2 g Natrium in 5 ccm Äthanol gab man 0.2 g *IIIb*, sodann 2 ccm *Acetessigester* und noch 25 ccm Äthanol. Man erhitze auf dem Wasserbad 5 Stdn. unter Rückfluß und verdünnte sodann mit eiskaltem angesäuertem Wasser. Die abgeschiedene Masse kristallisierte aus Chloroform/Petroläther in blaßgelben Nadelbüscheln vom Schmp. 130°.

$C_{22}H_{19}JO_6$ (506.3) Ber. J 25.07 Gef. J 24.96

5'-Jod-2'-hydroxy-chalkon (IIIa): 1.3 g *II* und 0.5 g *Benzaldehyd*, gelöst in 25 ccm Äthanol, versetzte man mit 20 ccm 40-proz. Kalilauge und beließ das Gemisch 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Aufarbeitung wie bei *IIIb* ergab 0.4 g *IIIa* in orangefarbenen Kristallen (aus verd. Äthanol) vom Schmp. 138°.

$C_{15}H_{11}JO_2$ (350.2) Ber. J 36.24 Gef. J 36.45

6-Jod-flavonol (IVa): *IIIa* lieferte, wie *IIIb* mit verd. Salzsäure cyclisiert, das *Flavonol IVa* in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 136°.

$C_{15}H_{11}JO_2$ (350.2) Ber. J 36.24 Gef. J 35.97

6-Jod-flavon (Va): Aus *IIIa* durch Selendioxydoxydation, wie bei *Vb* beschrieben. Blaßgelbe Körnchen vom Schmp. 183° (aus Äthanol).

$C_{15}H_9JO_2$ (348.2) Ber. J 36.44 Gef. J 36.26

Va zeigte schwache, grüne Fluoreszenz in konz. Schwefelsäure.

6-Jod-flavonol (VIa)

a) Aus *5'-Jod-2'-hydroxy-chalkon (IIIa)*: *IIIa* lieferte, analog *IIIb* der ALGAR-FLYNN-Oxydation mit alkalischem Wasserstoffperoxyd unterworfen, das *Flavonol VIa* in blaßgelben Platten vom Schmp. 194° (aus Äthanol).

$C_{15}H_9JO_3$ (364.2) Ber. J 34.85 Gef. J 34.81

VIa ist in Natronlauge mit gelber Farbe löslich und gibt mit Äthanol. Eisen(III)-chlorid-lösung eine hellbraune Farbreaktion. In Äthanol und in konz. Schwefelsäure zeigt es grüne Fluoreszenz.

b) Aus 6-Jod-flavanon (*IVa*): Wie bei VIb beschrieben, behandelte man *IVa* mit *Butylnitrit* und kristallisierte das Reaktionsprodukt zweimal aus Äthanol: blaßgelbe Platten vom Schmp. 194°, ohne Depression im Gemisch mit dem nach a) bereiteten Präparat.

6-Phenyl-4-[5-jod-2-hydroxy-phenyl]- Δ^3 -cyclohexenon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (*VIIa*): Durch Kondensation von *IIIa* mit *Acetessigester*, wie bei VIIb beschrieben, erhielt man blaßgelbe, nahezu farblose Körnchen vom Schmp. 164° (aus Äthanol/Petroläther).

$C_{21}H_{19}JO_4$ (462.3) Ber. J 27.46 Gef. J 27.61

5'-Jod-2'-hydroxy-4-methoxy-chalkon (*IIIc*): 1.3 g *II* wurden in Gegenwart von 20 ccm 40-proz. Kalilauge + 25 ccm Äthanol mit 1.4 g *Anisaldehyd* kondensiert, wie bei IIIb beschrieben. *IIIc* kristallisierte aus verd. Äthanol in gelben Körnchen vom Schmp. 125°.

$C_{16}H_{13}JO_3$ (380.2) Ber. J 33.40 Gef. J 33.16

6-Jod-4'-methoxy-flavanon (*IVc*): Analog IIIb wurde *IIIc* mit verd. äthanol. Salzsäure cyclisiert. Das *Flavanon IVc* kristallisierte aus Äthanol in blaßgelben Nadelbüscheln vom Schmp. 101°.

$C_{16}H_{13}JO_3$ (380.2) Ber. J 33.40 Gef. J 33.51

6-Jod-4'-methoxy-flavon (*Vc*): Mit Selenioxyd analog IIIb oxydiert; ergab *IIIc* das *Flavon Vc* in blaßgelben, fast farblosen Körnchen vom Schmp. 167° (aus Äthanol).

$C_{16}H_{11}JO_3$ (378.2) Ber. J 33.56 Gef. J 33.32

Grüne Fluoreszenz mit konz. Schwefelsäure.

6-Jod-4'-methoxy-flavonol (*VIc*)

a) Aus 5'-Jod-2'-hydroxy-4-methoxy-chalkon (*IIIc*): Alkalisches Wasserstoffperoxyd führte *IIIc*, wie bei VIb gezeigt, in das *Flavonol VIc* über. Aus Äthanol kristallisierten lange, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 186° (Lit.⁵⁾: 175°).

$C_{16}H_{11}JO_4$ (394.2) Ber. J 32.20 Gef. J 31.91

VIc ist in Natronlauge mit gelber Farbe löslich und gibt mit äthanol. Eisen(III)-chloridlösung eine weinrote Farbreaktion. In konz. Schwefelsäure und in Äthanol zeigt die Substanz grüne Fluoreszenz.

b) Aus 6-Jod-4'-methoxy-flavanon (*IVc*): Mit *Butylnitrit*, wie bei VIb beschrieben, umgesetzt, lieferte *IVc* das *Flavonol VIc*, das aus Äthanol mit Schmp. 175–176° kristallisierte. Zweimal aus Benzol/Petroläther (40–60°) umkristallisiert, bildete es lange, blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 186°, in jeder Hinsicht identisch mit dem nach a) gewonnenen Produkt.

4-[5-Jod-2-hydroxy-phenyl]-6-[4-methoxy-phenyl]- Δ^3 -cyclohexenon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (*VIIc*) entstand durch Kondensation von *IIIc* mit *Acetessigester* in blaßgelben, nahezu farblosen Büscheln kleiner Nadelchen vom Schmp. 146° (aus Chloroform/Petroläther).

$C_{22}H_{21}JO_5$ (492.3) Ber. J 25.78 Gef. J 26.00

2-Chlor-5'-jod-2'-hydroxy-chalkon (*IIIId*): 1.3 g *II* und 0.7 g 2-Chlor-benzaldehyd vermischte man in 20 ccm Äthanol und setzte allmählich 20 ccm 40-proz. Kalilauge zu, wobei die Farbe von Gelb über Orange nach Rot wechselte. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stdn. bei Raumtemperatur belassen und wie bei IIIb aufgearbeitet. *IIIId* kristallisierte aus Äthanol in gelben Körnchen vom Schmp. 116°.

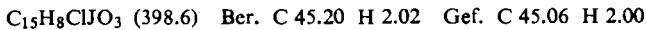
$C_{15}H_{10}ClJO_2$ (384.6) Ber. C 46.83 H 2.62 Gesamthalogen 42.23
Gef. C 46.61 H 2.80 Gesamthalogen 42.07

2'-Chlor-6-jod-flavanon (*IVd*): *IIIId* wurde mit äthanol. Salzsäure cyclisiert, wie beschrieben. Aus Äthanol kamen blaßgelbe Nadelbüschel vom Schmp. 103°.

$C_{15}H_{10}ClJO_2$ (384.6) Ber. C 46.83 H 2.62 Gesamthalogen 42.23
Gef. C 47.00 H 2.46 Gesamthalogen 42.10

2'-Chlor-6-jod-flavonol (VIId)

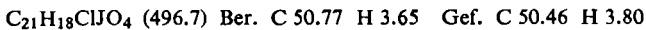
a) Aus *2-Chlor-5'-jod-2'-hydroxy-chalkon (IIIId)*: Alkalisches Wasserstoffperoxyd führte das Chalkon, wie bei VIb beschrieben, in das *Flavonol VIId* über, das aus Äthanol blaßgelbe Körnchen vom Schmp. 185° bildete.



VIId löste sich in Natronlauge mit gelber Farbe und gab mit äthanol. Eisen(III)-chlorid-lösung eine weinrote Farbreaktion. In konz. Schwefelsäure wurde grüne Fluoreszenz beobachtet.

b) Aus *2'-Chlor-6-jod-flavanon (IVd)*: *IVd* ergab, wie IVb mit *Butylnitrit* behandelt, ein festes Produkt, das zunächst aus Äthanol, sodann aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wurde und sich identisch erwies mit dem nach a) bereiteten Präparat.

4-[5-Jod-2-hydroxy-phenyl]-6-[2-chlor-phenyl]- Δ^3 -cyclohexenon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (VIIId): Wie bei VIIb beschrieben, kondensierte man das *Chalkon IIIId* mit *Acetessigester* und nahm die gebildete teigige Masse in Chloroform auf. Die bei Petrolätherzusatz entstehende Abscheidung löste man mit einem Minimum absol. Äthanol und beließ sodann bei Raumtemperatur. So gewann man *VIIId* in blaßgelben Körnchen vom Schmp. 177°.



NEWAND BHAWANDAS MULCHANDANI und
NARSINH MULJIBHAI SHAH

Synthese von Chalkonen, abgeleitet von Chinacetophenon und seinen Methyläthern

Aus dem Department of Chemistry, St. Xavier's College, Ahmedabad-9 (Indien)
(Eingegangen am 8. April 1960)

Durch Kondensation von Chinacetophenon sowie seinem Mono- und Dimethyläther mit verschiedenen substituierten Benzaldehyden werden Chalkone erhalten. Einige von ihnen werden zu den entsprechenden Flavanonen isomerisiert bzw. mit Acetessigester zu Cyclohexenabkömmlingen kondensiert.

ST. V. KOSTANECKI und Mitarbb.¹⁾ berichteten über die ausschließliche Bildung von Flavanonen statt der erwarteten Chalkone bei der alkalikatalysierten Kondensation von Chinacetophenon bzw. dessen Mono- und Dimethyläther mit verschiedenen Aldehyden. Seither galt es als erwiesen, daß die Kondensation der genannten Partner direkt die Flavanone liefert. Dieses Verhalten von Chinacetophenon und seinen Äthern steht im Gegensatz zu Befunden an Resacetophenon-monomethyläther, der sich unter ähnlichen Bedingungen leicht zu den entsprechenden Chalkonen kondensieren läßt²⁾.

¹⁾ St. v. KOSTANECKI und S. ODERFELD, Ber. dtsh. chem. Ges. **32**, 1926 [1899]; J. BLUMSTEIN und St. v. KOSTANECKI, ebenda **33**, 1478 [1900]; St. v. KOSTANECKI und A. SEIFART, ebenda **33**, 2509 [1900]; St. v. KOSTANECKI und V. LAMPE, ebenda **37**, 773 [1904].

²⁾ St. v. KOSTANECKI und M. L. STOPPANI, Ber. dtsh. chem. Ges. **37**, 1180 [1904]; St. v. KOSTANECKI und A. v. SZLAGIER, ebenda **37**, 4155 [1904]; V. G. KULKARNI und G. V. JADHAV, J. Indian chem. Soc. **32**, 97 [1955]; C. A. **50**, 4135 [1956].